



Universidad de Jaén

Facultad de Ciencias
Experimentales

MICROBIOTA ORAL, IMPLICACIONES EN LA SALUD HUMANA.

Autor: María Francisca Teba Puentes

Grado: Biología

Fecha: 25/6/2025



CREA



Trabajo Fin de Grado

MICROBIOTA ORAL, IMPLICACIONES EN LA SALUD HUMANA.



Alumno/a: María Francisca Teba Puentes

Jaén. Junio, 2025

índice

1. RESUMEN.....	4
1.1 Abstract.....	4
2. INTRODUCCIÓN.....	5
2.1 ¿Qué es la microbiota oral?	5
2.2 Historia y descubrimiento.	7
2.2.1 Descubrimiento	9
2.3 Tipos de microorganismos que conforman la microbiota oral.....	10
2.3.1 Bacterias.....	10
2.3.2 Hongos.....	10
2.3.3 Virus	12
2.3.4 Protozoos.....	13
2.4 Principales géneros bacterianos y sus características	15
2.4.1 <i>Streptococcus mutans</i>	16
2.4.2 <i>Porphyromonas gingivalis</i>	16
2.4.3 <i>Actinomyces spp</i>	17
2.4.4 <i>Fusobacterium nucleatum</i>	18
2.4.5 <i>Prevotella intermedia</i>	19
2.4.6 <i>Veillonella</i>	20
2.5 Avances en el estudio de la microbiota oral.....	20
2.5.1 <i>Gen 16s rRNA</i>	21
2.5.2 <i>Metagenómica</i>	21
2.5.3 <i>Transcriptómica</i>	21
2.6 Importancia para la salud e implicaciones médicas.	22
3. OBJETIVOS.....	24
4. MATERIALES Y MÉTODOS	24
5. RESULTADOS	26
5.1 <i>Porphyromonas Gingivalis</i> , en la patogénesis y agravamiento de la enfermedad de Alzheimer.	26
5.2 Colonización microbiana oral en la etapa neonatal.....	28
5.3 Impacto de factores externos sobre la microbiota oral y su influencia en la salud.....	29
6. DISCUSIÓN	33
7. CONCLUSIONES.....	36
8. BIBLIOGRAFÍA.....	37

1. RESUMEN

La microbiota oral constituye un ecosistema complejo y dinámico de microorganismos que habitan en la cavidad bucal, desempeñando papeles importantes en la salud y enfermedad humanas. Desde las primeras observaciones denominadas “*animaculus*” por Antonie Van Leeuwenhoek hasta el desarrollo de determinados avances actuales, el estudio de la microbiota oral ha evolucionado significativamente.

Este trabajo de fin de grado se centrará en el estudio de la composición del microbioma oral, incluyendo, virus, protozoos, hongos y destacando sobre todo los géneros bacterianos como *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Porphyromonas*, entre otros. Para ello se ha realizado una revisión bibliográfica de publicaciones científicas _relevantes y actualizadas sobre el tema. Asimismo, se analizarán técnicas actuales para su estudio, incluyendo la metagenómica, transcriptómica y el gen 16S rRNA. Por último, se analizará la influencia de la microbiota oral en la salud sistémica, demostrando su relación con enfermedades cardiovasculares, digestivas y diabéticas.

Palabras clave: microbioma oral, disbiosis, géneros bacterianos, metagenómica, transcriptómica, bidireccional, eubiosis.

1.1 Abstract

The oral microbiota constitutes a complex and dynamic ecosystem of microorganisms inhabiting the oral cavity, playing important roles in human health and disease. From the first observations called “*animaculus*” by Antonie Van Leeuwenhoek to the development of certain current advances, the study of the oral microbiota has evolved significantly.

This thesis Will focus on the study of the composition of the oral microbiome, including viruses, protozoa, fungi and especially highlighting bacterial genera such as *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Porphyromonas* among others. To this end, a bibliographic review of the most relevant and up-to-date scientific publications on the topic has been conducted. Also, current techniques for their study Will be analyzed, including, metagenomics, transcriptomics and the 16S RNA gene. Finally, the influence

of the oral microbiota on systemic health Will be analyzed, demonstrating its relationship with cardiovascular, digestive and diabetic diseases.

Key words: oral microbiome, dysbiois, bacterial genera, metagenomics, transcriptomics, bidirectional, eubiosis.

2. INTRODUCCIÓN.

2.1 ¿Qué es la microbiota oral?

La microbiota oral es el conjunto de microorganismos que forman parte de nuestra cavidad bucal, los cuales contribuyen a mantener un ecosistema equilibrado que protege las mucosas y los dientes, actuando como la primera línea de defensa del organismo frente a patógenos externos (*Universidad Europea, s.f*).

Durante más de un siglo, la investigación médica se centró en el estudio de bacterias en su forma libre y flotante en un medio acuático, es decir, en su fase planctónica. Sin embargo, actualmente se reconoce que estos microorganismos se agrupan en comunidades organizadas llamadas biopelículas o biofilms. En la cavidad bucal, la formación de biopelículas comienza con la acumulación de microorganismos en superficies dentales, como la placa dental, que cumple todos los requisitos de una biopelícula microbiana y está sujeta a un proceso de sucesión ecológica. Cuando este equilibrio se ve alterado ya sea por sobrecarga de patógenos o por un sistema inmunológico debilitado, la microbiota oral puede convertirse en un factor de riesgo para la salud, tanto a nivel local como sistémico (*Arweiler & Netuschil, 2016*).

La cavidad bucal y las vías respiratorias superiores, como la nariz y la garganta, son los principales canales de entrada para los microorganismos patógenos al organismo, ya sea a través de inhalación de aire o la ingesta de alimentos. Estos patógenos pueden proliferar en la boca y, desde allí, diseminarse a otras áreas del cuerpo, desencadenando reacciones inflamatorias o enfermedades digestivas y respiratorias. Por lo tanto, la microbiota oral desempeña un papel crucial en la protección no solo de dientes y encías, sino también de las mucosas de la nariz, garganta y oído. Sin la función protectora de estos microorganismos beneficiosos, estas áreas estarían expuestas a infecciones y otras patologías (*Tan, Wang & Gong, 2023*).

Es fundamental destacar la interconexión entre la microbiota oral y la microbiota intestinal, ya que constituyen el primer y el segundo microbioma más extenso del cuerpo humano, respectivamente. Aunque se localizan en distintas regiones del tracto digestivo, ambos ecosistemas microbianos desempeñan un papel crucial en el mantenimiento de la salud general del individuo.

Existen diversas vías a través de las cuales la microbiota oral puede influir en la intestinal, siendo una de las principales la vía enteral. En este proceso, la cavidad bucal actúa como puerta de entrada para microorganismos que, al ser deglutidos junto con la saliva, alcanzan el estómago, no obstante, el ambiente generado por el ácido gástrico y la bilis representa un obstáculo importante para su supervivencia. A pesar de ello componentes salivares como la mucina ofrecen una barrera protectora que permite la viabilidad de ciertos microorganismos durante su tránsito (*Tan et al, 2023*).

En personas con enfermedades gastrointestinales, como el cáncer colorrectal, gastritis o enfermedad inflamatoria intestinal (EII), se observa una mayor traslocación de bacterias orales hacia el intestino, debido en gran parte a la inmunosupresión asociada a estas patologías. Asimismo, condiciones orales como la disbiosis y enfermedades periodontales, particularmente la periodontitis, favorecen la colonización y alteración de la microbiota intestinal (*Tan et al, 2023*).

Las lesiones mecánicas en la cavidad oral, como una masticación inadecuada, un cepillado agresivo, extracciones dentales, tratamientos de ortodoncia o procedimientos como el raspado pueden facilitar la entrada de microorganismos al torrente sanguíneo. Esta traslocación microbiana permite que ciertas bacterias orales se diseminen sistémicamente. Algunos géneros bacterianos como *Fusobacterium nucleatum*, utilizan principalmente la vía hematogena para alcanzar el sistema intestinal, donde pueden contribuir al desarrollo de tumores colorrectales. (*Valdovinos-Diaz, 2022*). Esta bacteria se puede presenciar tanto en heces como en la saliva de persona con cáncer colorrectal lo que afirma que estos microorganismos participan en el inicio de esta enfermedad. El análisis conjunto de la microbiota oral e intestinal podría mejorar la detección precoz de determinados cánceres relacionados con el sistema digestivo, especialmente el colorrectal.

Existen bacterias que retienen células inmunes del huésped, pudiendo alojarse y sobrevivir dentro de ellas. De este modo, utilizan estas células como vehículos para

desplazarse hacia distintos tejidos, lo que puede provocar enfermedades inflamatorias como la colitis intestinal (*Tan et al, 2023*).

Esta variedad de hábitats está influenciada por diferentes factores como las concentraciones de oxígeno, la disponibilidad de nutrientes, la temperatura, la exposición a factores inmunológicos y las características anatómicas. (*Cruz Quintana, Díaz Sjoström, Arias Socarrás & Mazón Baldeón, 2017.*)

2.2 Historia y descubrimiento.

La microbiota oral en la antigüedad presentaba notables diferencias con respecto a la actual, aunque compartía algunos principios fundamentales en cuanto composición bacteriana. En las civilizaciones antiguas, las prácticas de higiene bucal eran limitadas y rudimentarias, lo que influía significativamente en la diversidad y el equilibrio de las comunidades microbianas orales (*Galiana, 2024*).

Uno de los momentos clave en la evolución de la microbiota oral se produjo durante la transición del Paleolítico al Neolítico, cuando los cambios en la dieta humana transformaron profundamente el ecosistema bucal. Mientras que los humanos del Paleolítico basaban su alimentación principalmente en la caza y el consumo de carne, la aparición de la agricultura en el Neolítico trajo consigo un incremento en el consumo de carbohidratos complejos, cereales y alimentos procesados. Estas modificaciones dietéticas influyeron directamente en la composición de la placa dental, ya que las comunidades microbianas responden a factores como el tipo de alimentos, condiciones ecológicas y estilo de vida. Así los cambios en la microbiota oral fueron paralelos a la evolución sociocultural del ser humano, que pasó de sociedades cazadoras-recolectoras a comunidades agrícolas más estructuradas, adaptando sus estrategias de subsistencia según los recursos y las condiciones del entorno (*Galiana, 2024*).

El cálculo dental, comúnmente conocido como sarro, se forma por la acumulación y mineralización de placa bacteriana en la superficie de los dientes. Este material actúa como un biofilm que atrapa no solo a bacterias, sino también virus, hongos, y otros microorganismos. Curiosamente, el sarro constituye una de las pocas estructuras que puede fosilizarse en vida (Fig.1).



Ilustración 1: Restos de sarro fosilizado (Andrea Solano B, 2014)

Si no se elimina mediante higiene mecánica (como el cepillado), puede perdurar durante milenios, convirtiéndose en una valiosa fuente de información para la arqueología y la paleomicrobiología.

Junto con los coprolitos (restos fecales fosilizados), los depósitos de sarro antiguo permiten, a través del análisis de ADN antiguo, reconstruir la historia de los cambios en la dieta y el estilo de vida de las poblaciones prehistóricas, así como la observación de la evolución del microbioma oral en ese proceso (Galiana, 2024).

Uno de los hallazgos más reveladores es que las dietas ancestrales diferían profundamente de las actuales. Las poblaciones antiguas no consumían azúcares refinados, que hoy día se conoce que son responsables del crecimiento excesivo de caries en la placa dental. En consecuencia, las enfermedades periodontales eran menos prevalentes, debido a una dieta más natural y menos favorable al desarrollo de comunidades microbianas patógenas. Así, aunque estas bacterias estaban presentes, su impacto era más limitado en comparación con el entorno actual. Por otro lado, la higiene bucal no era un hábito tan sistemático como lo es hoy, aunque no existían productos para la limpieza bucal, diversas culturas empleaban herramientas rudimentarias para limpiar sus dientes, como por ejemplo se extraían polvos de ingredientes naturales de huesos o conchas trituradas. También se hacía uso de algunas plantas y sus raíces) (Pablo Malo, 2023).

2.2.1 Descubrimiento.

Los primeros hallazgos de lo que más tarde se llamaría microbiología oral datan del siglo XVII, cuando Anton van Leeuwenhoek, utilizando su microscopio, observó —animaculus en raspados dentales humanos. Estas estructuras diminutas y no visibles a simple vista fueron los primeros indicios de la presencia de una flora microbiana en la cavidad bucal- actualmente conocida como microbiota oral- y marcaron el comienzo del estudio de microorganismos en el entorno oral.(Fig.2)



Ilustración 2: Microscopio fabricado por Leuwenhoek

La microbiota oral es uno de los ecosistemas microbianos más antiguos en ser estudiados. Su historia se remonta a 1683, cuando Anton Van Leeuwenhoek, considerado uno de los padres de la microbiología, observó por primera vez microorganismos presentes en la placa dental utilizando un microscopio de su invención. Durante el siglo XIX, con el desarrollo de técnicas de cultivo, se logró aislar e identificar diversas especies microbianas presentes en la cavidad bucal, tanto aeróbicas como anaeróbicas. No obstante, se estimaba que más del 50% de las especies orales eran no cultivables mediante los métodos convencionales, lo que limitaba de forma considerable el conocimiento sobre la verdadera diversidad microbiana de este ecosistema (*Huttenhower et al, 2012*).

Un punto de inflexión en esta línea de investigación fue el lanzamiento del *Human Microbiome Project* en 2007 en Estados Unidos. Este ambicioso proyecto tuvo como objetivo caracterizar la microbiota de distintos ecosistemas del cuerpo humano, incluida la cavidad oral. Gracias a él, se estableció una base de datos de referencia con perfiles microbianos de individuos sanos, lo que permitió identificar alteraciones asociadas tanto a enfermedades orales como patologías sistémicas (*Huttenhower et al, 2012*).

2.3 Tipos de microorganismos que conforman la microbiota oral.

Cabe destacar que la cavidad bucal contiene diferentes microambientes (mejillas, paladar, lengua, superficie de los dientes, encías y saliva) cada uno con su propia microbiota.

La microbiota oral está compuesta principalmente por bacterias, aunque también incluye virus, micoplasmas, hongos y, en menor proporción, protozoos. Estos microorganismos conforman un ecosistema complejo que, en condiciones de equilibrio, desempeña funciones fisiológicas esenciales para la salud bucal y sistémica. Entre sus funciones más destacadas se encuentran la protección frente a patógenos que puedan afectar al sistema auditivo, olfativo y a la garganta, la estimulación del sistema inmunológico, así como el mantenimiento de la integridad y funcionalidad de las mucosas orales (*Cruz Quintana et al, 2017.*).

2.3.1 Bacterias.

Se estima que más de 700 especies bacterianas habitan en la cavidad bucal. Aunque se mantenga una higiene oral adecuada, la eliminación total de estas bacterias es imposible, ya que forman parte natural del entorno oral y tienden a recolonizar rápidamente. Muchas de estas especies cumplen funciones beneficiosas, como el control del crecimiento de microorganismos patógenos. Su supervivencia depende, en parte, de los restos alimenticios que permanecen tras el cepillado dental. Estas bacterias suele agruparse y adherirse a diversas superficies en la boca, formando biopelículas. Es importante destacar que la composición de la microbiota oral varía de una persona a otra, por lo que cada individuo posee una combinación única de especies microbianas que puede influir en su susceptibilidad a enfermedades orales y sistémicas (*Cruz Quintana et al, 2017.*)

2.3.2 Hongos

En lo que respecta al microbioma fúngico de la cavidad oral, se han identificado diversas especies, entre las que destacan *Candida spp*, *Saccharomycetales*, *Fusarium*, *Cryptococcus* y *Cladosporium* (*Fig.3*). Aunque los hongos orales

–Especialmente *Cándida* –suelen formar parte de la microbiota normal, bajo ciertas condiciones pueden proliferar de manera excesiva y originar infecciones, como la candidiasis oral. (Ahariz, Loeb, & Courtois, 2010).



Ilustración 3: Clamidosporas de *Candida albicans*.(instituto nacional de de seguridad y salud en el trabajo s f.).

Existen múltiples factores que pueden desencadenar un desequilibrio en el microbioma fúngico. Uno de los principales es la inmunosupresión: un sistema inmunitario debilitado incrementa la susceptibilidad del huésped a infecciones micóticas. Asimismo, la saliva cumple un papel protector frente a la candidiasis, por lo que la xerostomía (sequedad bucal) se asocia con un aumento en la colonización por levaduras y un mayor riesgo de infección (Ahariz et al, 2010).

Tanto estudios in vivo como in vitro han demostrado que *cándida* puede integrarse en biopelículas adheridas a biomateriales, como prótesis dentales. Estas biopelículas pueden actuar como reservorios y representar un factor de riesgo importante para el desarrollo de candidiasis invasiva, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. El uso de antibióticos de amplio espectro también puede contribuir al desarrollo de infecciones fúngicas, ya que al alterar el equilibrio de la flora bacteriana oral, se favorece el sobrecrecimiento de hongos. Del mismo modo, el uso prolongado de cortico esteroides, especialmente en forma de inhaladores para el tratamiento del asma, ha sido asociado con un mayor riesgo de candidiasis oral (Ahariz et al, 2010).



Ilustración 4: lesión candidiásica causada por inhaladores (Bengel, 2010.)

Otros factores que pueden facilitar la proliferación fúngica son las alteraciones hormonales, dietas ricas en azúcares y una higiene bucal deficiente.

Las bacterias no son los únicos microorganismos presentes en los espacios que se forman entre el diente y la encía, conocidos como bolsas periodontales. Diversos virus también habitan en distintos sitios de la cavidad bucal, desempeñando un papel menos estudiado pero igualmente relevante en la salud oral. La mayoría de los virus identificados en ésta región son bacteriófagos, es decir, virus que infectan y destruyen bacterias (Paéz Albitre, 2021.).

2.3.3 Virus

Se ha observado que la composición del viroma (conjunto de virus) varía en función del estado de salud bucal. En particular, los virus presentes en la placa dental muestran diferencias significativas entre individuos sanos y aquellos con periodontitis, mientras que los virus detectados en la saliva tienden a mantenerse más estables independientemente del estado periodontal. En casos de periodontitis, los virus de la placa dental presentan una mayor propensión a destruir sus bacterias hospedadoras, lo que podría influir en la dinámica microbiana y contribuir al desequilibrio del ecosistema oral (Paéz Albitre, 2021).



Ilustración 5: Virus del papiloma Humano (Cháirez Atienzo et al, 2015)



Ilustración 6 gingivostomatitis producida por el virus del herpes simple de tipo 1 (Hitz Lindenmüller, Lambrecht, & Fistarol, 2010)



Ilustración 7 :infección por VIH
(Lindenmüller et al, 2010)

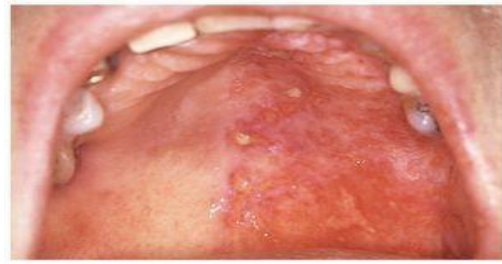


Ilustración 8:herpes zoster en la mucosa oral (Lindenmüller et al, 2010)

2.3.4 Protozoos.

Por último, aunque en menor frecuencia, en nuestra cavidad bucal también puede encontrarse la presencia de protozoos, organismos que, a diferencia de las bacterias, poseen un núcleo definido. Estos protozoos desempeñan un papel importante al regular la comunidad microbiana con la que coexisten. Algunos pueden vivir de forma libre, mientras que otros habitan en el cuerpo humano como comensales, simbioses o parásitos. En general, estos microorganismos suelen ser comensales, aunque en determinadas circunstancias pueden convertirse en patógenos (Paéz Albitre et al., 2021).

Los protozoos más representativos de la cavidad bucal son *Trichomonas tenax* y *Entamoeba gingivalis*, los cuales habitan en la boca de ciertos individuos y se han adaptado a las condiciones ecológicas de este entorno. No obstante, su presencia se ha relacionado en algunas ocasiones con patologías periodontales. Ambos protozoarios desarrollan un ciclo de vida similar en la cavidad bucal, colonizando el cálculo dentario y el surco gingival alrededor de los dientes, especialmente en presencia de supuración. Sin embargo, también pueden encontrarse en bocas aparentemente saludables y sin lesiones periodontales (Dvera, Blanco, Amaya, Rojas & Torrealba, 2010).

El desarrollo de este microorganismo ocurre en los tejidos gingivales y alrededor de los dientes. No se considera un agente patógeno, ya que actúa principalmente como un comensal, alimentándose de las células que se desprenden en el borde de las encías. Debido a que no forma quistes, la transmisión del parásito se produce mediante el contacto directo de la saliva de una persona infectada con la de un individuo sano.



Ilustración9 :Trichomonas tenax (Dreamstime, s. f.)

Se ha detectado en el 95 % de las personas que padecen enfermedad periodontal, mientras que su presencia es rara en individuos con encías saludables. Este microorganismo posee vacuolas alimentarias que contienen leucocitos fagocitados, células epiteliales, bacterias y, en casos excepcionales, glóbulos rojos. Su núcleo es casi esférico y mide entre 2 y 4 μm de diámetro, y presenta múltiples pseudópodos (Fig.9) (Dvera et al, 2010).

T. tenax es un protozoo flagelado con forma elipsoidal o piriforme. Presenta cuatro flagelos libres en su extremo anterior y un flagelo recurrente que, junto con una membrana ondulante. Este microorganismo emite pseudópodos protoplasmáticos que le permiten capturar directamente nutrientes, incluyendo bacterias, restos celulares y en ocasiones otros protozoos como *Entamoeba gingivalis*. Se localiza preferentemente en la placa subgingival y en abscesos amigdalares. Su prevalencia es mucho mayor en personas con periodontitis que en individuos sanos, y se ha demostrado que produce enzimas, como proteasas, capaces de degradar tejido periodontal y contribuir a la inflamación. (Pardi 2002).



Ilustración 10. Entamoeba gingivalis (Science Direct s.f).

2.4 Principales géneros bacterianos y sus características

Se estima que en la cavidad oral existen aproximadamente 100 millones de bacterias por cada mililitro de saliva. Hasta 600 especies distintas pueden habitar en la boca, y su presencia varía entre individuos según diversos factores ambientales.

Algunas de estas bacterias, consideradas beneficiosas, coexisten en armonía con el organismo y contribuyen a su protección. Su presencia es completamente normal y forman parte de la llamada flora bacteriana bucal, siempre que el sistema inmunológico sea capaz de mantener su equilibrio y evitar una proliferación excesiva. No obstante, cuando este equilibrio se altera, se produce una disbiosis oral, lo que puede favorecer la aparición de enfermedades (*Nutribiótica 2024*).

Las bacterias que habitan en la cavidad bucal se clasifican de varias maneras. En primer lugar por su **forma**, que da lugar a tres tipos de morfología. Cocos, bacilos, vibrios y espirilos. En segundo lugar su **requerimiento de oxígeno**, con lo cual pueden ser aerobias, que requieren la presencia de oxígeno, por el contrario, las anaerobias no requieren la presencia de oxígeno, y facultativas, que la presencia o ausencia de oxígeno no es relevante para su crecimiento. Por último, por su comportamiento ante la tinción de gram. Las bacterias Gram positivas poseen en su pared una capa de mureína o peptidoglicano de gran grosor (20 a 80 nm de espesor), en cambio, las bacterias Gram negativas poseen una capa de peptidoglicano (2 nm) más delgada y una capa más externa de lipopolisacáridos, lipoproteínas y lípidos (*ScienceDirect Topics, s. f.*).

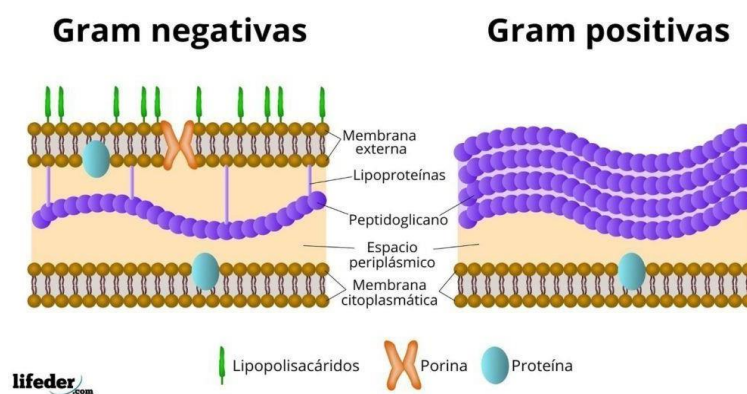


Ilustración11: Pared celular Gram negativas y Gram Positivas (Genially, s. f.)

Algunas de las bacterias más características de nuestra cavidad bucal son las siguientes:

2.4.1 *Streptococcus mutans*

Es un coco Gram positivo, dispuesto en cadena, anaerobio facultativo, no móvil, catalasa negativo, productor rápido de ácido láctico con capacidad de cambiar un medio de pH 7 a pH 4.2 en, aproximadamente, 24 horas. Fermentador de glucosa, lactosa, rafinosa, manitol, inulina y salicina con la producción de ácido.

Usualmente no producen ni hemólisis ni decoloración en agar sangre.

Metaboliza la sacarosa para producir polisacáridos extracelulares (sustancia laxa que facilita su adhesión a las caras libres de las piezas dentarias).

Existen diversos métodos y técnicas para el estudio y la identificación de éste patógeno los cuales incluyen: desde microscopía, cultivos, inmunología, hasta los más modernos como son las técnicas moleculares (Ojeda-Garcés, Oviedo-García, & Salas, 2013).

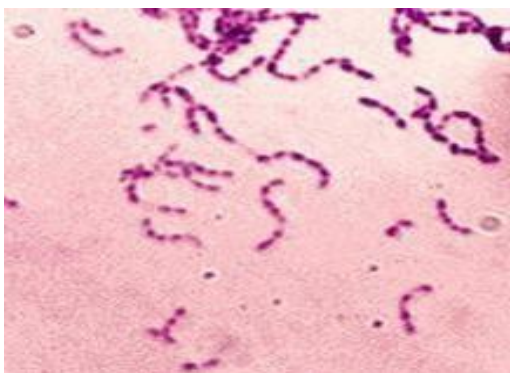


Ilustración 12: Streptococcus mutans (Queen Of Sheeba's Weblog, 2008)

Es uno de los microorganismos cariogénicos asociados a la **caries dental**. En cavidad oral, las colonias se adhieren muy cerca de la superficie del diente e igualmente se puede recuperar en lesiones cariosas.

Streptococcus mutans tiene la capacidad de adherirse a superficies, establecer uniones con otros estreptococos y con bacterias de otras especies. (Ojeda-Garcés et al., 2013).

2.4.2 *Porphyromonas gingivalis*

Es un bacilo corto, gram negativo y estricto anaerobio que coloniza el surco gingival, no forma esporas ni posee flagelos. Muchas cepas producen una cápsula que les ayuda a evitar la fagocitosis y la activación de la vía alternativa del complemento, lo que aumenta su capacidad invasiva. (Aleksijević et al., 2022). Su nutrición depende de péptidos, aminoácidos y hemina como fuente de hierro, lo que explica por qué crece en agar sangre, donde produce colonias pigmentadas. Además puede intercambiar ADN entre cepas mediante conjugación y transformación, lo que favorece la diversidad

genética. (Sharaf & Hijazi, 2023). Este patógeno posee múltiples factores de virulencia clave:

- Fimbrias que facilitan la unión al tejido gingival y la formación del biofilm.
- Lipopolisacáridos (LPS) alteran la respuesta inmunitaria del hospedador.
- Gingipainas promueven la inflamación y destrucción del soporte periodontal.(Aleksijević et al., 2022). Esta capacidad le permite a *P. gingivalis* degradar el epitelio gingival, invadir el tejido conectivo, contribuir a la pérdida de hueso alveolar y liberar productos bacterianos tóxicos en la circulación



Ilustración 13: *Porphyromonas gingivalis*
(posters.es, s. f.)

2.4.3 *Actinomyces spp*

Son bacilos filamentosos gram positivos sin formación de esporas, que prosperan en ambientes anaerobios o microaerófilos y forman parte de la microbiota oral normal, incluyendo lugares como la mucosa bucal, criptas amigdalares, placa dental y cálculo gingival. Estas bacterias crecen de forma lenta y exigente, prefiriendo medios enriquecidos y ambientes con CO₂. Dentro del género se distinguen más de 30 especies que pueden resultar patógenas, siendo *A. israelii* la más común en infecciones. La actinomicosis cervicofacial surge a partir de traumatismos o intervenciones en la cavidad oral. Se caracteriza por la formación de abscesos purulentos y puede ser favorecida por condiciones como la diabetes mellitus. (Cruz Choappa et al, 2018).

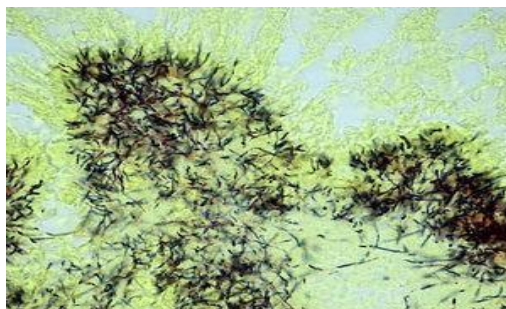


Ilustración 7 *Actinomyces* (cruz choappa & vieille)

2.4.4 *Fusobacterium nucleatum*

Es una bacteria anaerobia, bacilo gram negativo, que reside en la cavidad oral como microbiota comensal, pero también es un patógeno oportunista en las enfermedades periodontales, principalmente en gingivitis y periodontitis. En la orofaringe es importante en la formación de la placa bacteriana, donde desempeña funciones integrales y beneficiosas en las biopelículas, que contribuyen tanto a la salud periodontal como a la enfermedad. No forma esporas. **Su patogenicidad se debe a diversos factores de virulencia**, entre los que destacan:

- **Fimbrias:** estructuras filamentosas que facilitan la adhesión a las células del hospedador.
- **Lipopolisacáridos (LPS):** componentes de la membrana externa que desencadenan respuestas inflamatorias.
- **Moléculas que inhiben la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares,** reduciendo la respuesta inmune innata.
- **Metabolitos tóxicos** que dañan el tejido local.

Sin embargo, la **adhesina FadA** es considerada el principal factor virulento de *Fusobacterium nucleatum*, ya que promueve una inflamación crónica y activa rutas oncogénicas en células epiteliales (Hoffmeister, Ducasse, González, Quilodrán & Joyas, 2021).

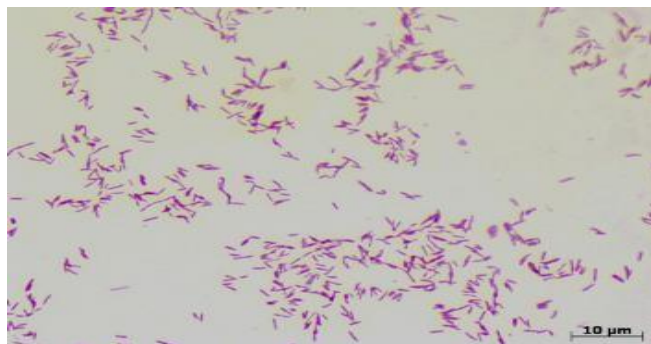


Ilustración 15: *Fusobacterium nucleatum* (Stewart, s. f.)

Fusobacterium nucleatum muestra una relación clínica sólida con el cáncer colorrectal, ya que promueve directamente el crecimiento tumoral mediante adhesinas como FadA, que activan señales oncogénicas, más allá de su papel inflamatorio habitual. Además, este patógeno oral ha sido aislado en **líquido amniótico, placenta y membranas corioamnióticas en partos prematuros**, lo que sugiere que puede

translocarse desde la cavidad bucal al útero a través del torrente sanguíneo, contribuyendo a inflamación intrauterina y riesgos obstétricos. (Villar-Ortega, Expósito-Ruiz, Gutiérrez-Soto, Ruiz-Cabello Jiménez, Navarro-Marí, & Gutiérrez-Fernández, 2022).

2.4.5 Prevotella intermedia

Es una bacteria anaerobia estricta, bacilo gram negativo corto, inmóvil, que se involucra en infecciones periodontales, como la gingivitis, periodontitis y la gingivitis ulcerosa aguda. Se caracteriza por su capacidad para adherirse e invadir las células epiteliales gingivales, fibroblastos y células endoteliales gracias a los factores de virulencia que son las proteasas y las fimbrias. Normalmente suele aislarse de los flemones dentales, donde los anaerobios obligados son los más dominantes.

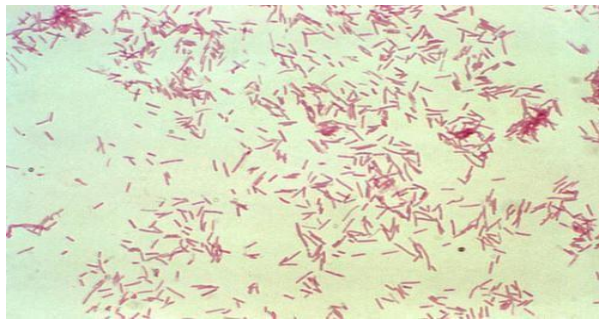


Ilustración 16: Prevotella intermedia (NaturaLista Colombia, s. f.).

P. intermedia usa hormonas esteroideas como factores de crecimiento, por lo que su número es más alto en mujeres embarazadas. Una dificultad para controlar a esta bacteria es que es resistente a varios antibióticos incluidos penicilinas, cefalosporinas y tetraciclinas, debido a la presencia en su genoma de diversos genes de resistencia que, además, pueden ser transferidos a otras bacterias presentes en la cavidad oral (Ardila Medina, Alzate Vega & Guzmán Zuluaga 2013). Presenta resistencia in vitro a la mayoría de antibióticos adjuntos usados para tratar la periodontitis (origen s.f)

2.4.6 *Veillonella*

Se caracteriza por presentar forma de cocos dispuestos en pares (diplococos), son anaerobios estrictos, gram negativos que forman parte de la microbiota normal de cavidad bucal. La colonización oral con *Veillonella spp.* Es considerada un indicador de salud oral, por su habilidad para neutralizar la acidez local en la placa dental. Fermentan el ácido láctico, pero no los hidratos de carbono. Bajo algunas circunstancias se comportan como patógenos oportunistas que pueden producir abscesos en senos, amígdalas, cerebro...

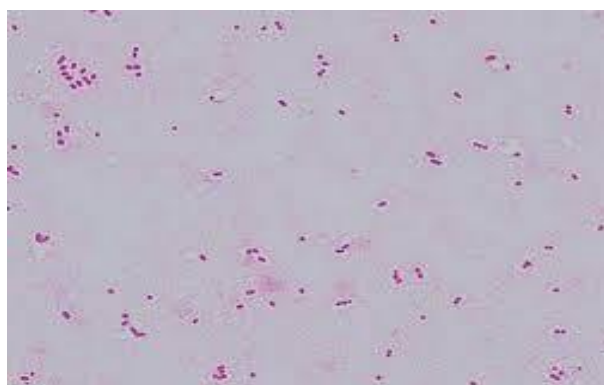


Ilustración 17: Veillonella (Microbiology in Pictures, s. f.)

La distribución de los microorganismos de este género en cavidad bucal está relacionada con la distribución de otras especies y con la presencia de ácidos grasos.

Constituyen una fracción muy importante y numerosa de la población bacteriana total de las superficies epiteliales de la cavidad oral del hombre. (*Briceño C, Pardi C & Perrone C, 2008*).

2.5 Avances en el estudio de la microbiota oral.

La microbiota oral representa uno de los ecosistemas microbianos más sofisticados del organismo humano, acogiendo una variedad de bacterias, hongos, arqueas, virus y protozoos. La evolución y uso de tecnologías de secuenciación en masa, tales como el estudio del gen 16S rRNA, la metagenómica y la transcriptómica, han facilitado una descripción taxonómica y funcional más exacta de este microbioma. (*Georges, Do y Seleem, 2022*).

2.5.1 Gen 16s rRNA

El **gen 16s rRNA** está presente en todas las bacterias, pero no en eucariotas, este gen codifica a una subunidad del ARN ribosómico. Se caracteriza porque puede ser conservado a lo largo de la evolución, cuya secuencia es muy parecida entre especies pero también tiene regiones variables que hace que se distingan taxones bacterianos diferentes. Este gen es muy importante porque supone la base de varios estudios del microbioma, en este caso para el oral. Algunas bacterias como las orales son muy difíciles de cultivar, por ello el gen 16S rRNA permite identificar bacterias sin tener que cultivarlas. Por último determina la composición y diversidad bacteriana en una muestra. (Rodicio & Mendoza, 2004).

2.5.2 Metagenómica.

La **metagenómica** es una herramienta complementaria al gen 16S rRNA, permite conocer de manera integral el material genético de todas las especies de bacterias que se encuentra en el microbioma oral, este material genético es obtenido a partir de muestras ambientales sin necesidad de ser cultivadas. A parte de bacterias, incluye virus, hongos y arqueas. (Cortés-López, Ordóñez-Baquera, & Domínguez-Viveros, 2020).

Hay distintos tipos de metagenómica, pero el más utilizado en el estudio de la microbiota oral es la *metagenómica shotgun*, secuencia todo el ADN microbiano presente en la muestra, además de identificar genes relacionados con resistencia a antibióticos, metabolismo, virulencia...(Larrasa, 2024.).

2.5.3 Transcriptómica.

La **transcriptómica** a diferencia de la metagenómica, estudia la expresión de ARN mensajeros en una condición o en un momento determinado, es decir, qué genes están activos en ese preciso instante en la actividad bacteriana. La producción de ácidos, de compuestos inflamatorios, la detección metabólica entre estados de salud y enfermedad, las interacciones microbianas y el análisis de impacto de terapias, son algunas de las aplicaciones más importantes de la transcriptómica. (StudySmarter, s.f.).

Estas técnicas han permitido identificar una gran diversidad entre individuos, además de la presencia de un "núcleo" microbiano frecuente en individuos saludables. Esta variedad se ve afectada por elementos como la alimentación, el tabaquismo, la higiene bucal, la edad y el estado de salud global. En situaciones de eubiosis, la flora bucal desempeña roles fundamentales en la homeostasis del cuerpo humano.

Uno de los avances más significativos es el entendimiento de la disbiosis bucal como un elemento causante en enfermedades orales como la caries bucal, la periodontitis y la halitosis. Igualmente, existe una creciente evidencia que relaciona cambios en la microbiota bucal con enfermedades sistémicas, tales como la aterosclerosis, la diabetes mellitus tipo 2, el cáncer de páncreas y las afecciones neurodegenerativas, a través de procesos inflamatorios. (Pisano, Giordano, Sangiovanni, Capuano, Acerra, & D'Ambrosio, 2023)

Por otro lado, se desarrollan técnicas basadas en la manipulación de la microbiota oral, incluyendo probióticos, prebióticos, moduladores de biofilm... (Issuu, s.f.).

2.6 Importancia para la salud e implicaciones médicas.

La microbiota oral está compuesta por más de 700 especies microbianas que desempeñan funciones esenciales para mantener una buena salud bucal y sistémica. Estas comunidades microbianas no solo ayudan a prevenir infecciones de manera local mediante la competencia con patógenos y la producción de sustancias antimicrobianas, sino que también ejercen un papel clave en la regulación del sistema inmune, el metabolismo y el equilibrio del pH en la saliva. (Nutripharm, 2021).

El mantenimiento de una microbiota oral equilibrada es crucial, ya que actúa como la primera barrera de defensa frente a organismos dañinos. Sin embargo cuando éste equilibrio se rompe, se produce disbiosis (desequilibrio), lo que favorece la aparición de enfermedades orales como caries, gingivitis, periodontitis, halitosis o periimplantitis. Pero más allá de la cavidad bucal, ésta alteración microbiana puede tener importantes consecuencias a nivel sistémico. (Maier, 2023).

Cada vez hay más evidencia que demuestra que una microbiota oral desequilibrada puede contribuir al desarrollo o agravamiento de diversas enfermedades sistémicas:

- **Enfermedades cardiovasculares:** Bacterias como *Porphyromonas gingivalis*, común en infecciones periodontales, pueden acceder al torrente sanguíneo y generar inflamación en vasos sanguíneos y tejidos cardíacos, aumentando el riesgo de aterosclerosis y otras afecciones cardiovasculares. (Li, Messas, Batista, Levine, & Amar, 2002).

- **Diabetes tipo 2:** La inflamación crónica provocada por periodontitis puede inducir resistencia a la insulina, dificultando el control de la glucosa en sangre y favoreciendo el desarrollo de diabetes. (Frías, 2023).
- **Trastornos digestivos:** La conexión entre la microbiota oral e intestinal se ha vuelto clara en los últimos años. Una disbiosis oral puede contribuir a una disbiosis intestinal, favoreciendo enfermedades inflamatorias intestinales como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn.
- **Enfermedades respiratorias:** Dado que la cavidad bucal se conecta con el tracto respiratorio, bacterias orales pueden colonizar los pulmones, especialmente en personas vulnerables, contribuyendo al desarrollo de neumonía, EPOC u otras afecciones respiratorias.
- **Cánceres digestivos y pancreáticos:** La presencia elevada de bacterias orales patógenas, como *Fusobacterium nucleatum* o *P. gingivalis*, se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer colorrectal y de páncreas. Estas bacterias pueden llegar a otros órganos, inducir inflamación y modificar el microambiente favoreciendo el crecimiento tumoral. (Frías, 2023).
- **Enfermedades neurodegenerativas:** Se ha relacionado la neuroinflamación crónica provocada por bacterias orales con enfermedades como el Alzheimer, debido a la posible migración de microorganismos o sus toxinas hacia el sistema nervioso central. (Pisano et al., 2023).
- **Complicaciones en el embarazo:** Infecciones orales y la disbiosis bucal también se han asociado con partos prematuros y bajo peso al nacer, probablemente por la respuesta inflamatoria sistémica que generan. (Yassin García et al., 2016).

Por todo ello, es fundamental destacar que mantener una microbiota oral sana no solo previene enfermedades bucales, sino que también puede reducir el riesgo de desarrollar múltiples enfermedades crónicas. El cuidado de la salud bucodental debería entenderse como parte integral del cuidado de la salud general.

3. OBJETIVOS.

Objetivo principal.

1. Analizar los estudios científicos recientes sobre microbiota oral, composición y métodos empleados para su estudio e implicación en diversas patologías humanas.

Objetivos específicos

2. Presentar los métodos de análisis más utilizados en los estudios de la microbiota oral, con especial atención a técnicas como metagenómica y secuenciación del gen 16S RNA.

3. Explorar la relación entre los desequilibrios microbianos orales y enfermedades sistémicas, como Alzheimer, diabetes mellitus y patologías cardiovasculares, entre otras.

4. Analizar la influencia de factores externos sobre la estructura y funcionalidad de la microbiota oral.

5. Comparar y sintetizar los hallazgos de estudios científicos relevantes para identificar patrones comunes, discrepancias y posibles aplicaciones clínicas derivada del conocimiento actual sobre la microbiota oral.

4. MATERIALES Y MÉTODOS.

Este trabajo se ha basado en una revisión bibliográfica sistemática y estructurada, centrada en el estudio de la **microbiota oral y sus implicaciones en la salud humana**. La búsqueda se realizó en distintas bases de datos y plataformas científicas, con el objetivo de identificar, analizar y seleccionar información relevante sobre:

- Su papel en la salud bucodental y sistémica.
- Los métodos actuales para el estudio del microbioma oral.
- La conexión entre la salud oral y el sistema digestivo.

Bases de datos y recursos utilizados. Se consultaron los siguientes recursos digitales y plataformas especializadas:

- **Google Scholar:** utilizado para localizar artículos científicos, tesis y revisiones de diferentes disciplinas relacionadas con la salud y la microbiología.

- **PubMed:** fuente clave para la obtención de artículos biomédicos, investigaciones clínicas y metaanálisis sobre enfermedades orales y microbiota.
- **Elsevier** (incluyendo ScienceDirect): utilizada por la calidad de sus publicaciones en microbiología, medicina y biotecnología.
- **SciELO:** base de datos especialmente útil para acceder a investigaciones en español de relevancia científica regional.
- **Nutribiótica:** fuente institucional que proporciona información actualizada sobre microbiota y disbiosis.
- **Sitios web de universidades** (como la Universidad Europea o la Universidad de Zaragoza entre otras) y organismos académicos, así como artículos y documentos técnicos especializados.

Criterios de selección y número de trabajos

Se seleccionaron 49 estudios científicos tras aplicar los siguientes criterios:

- Relevancia directa con el objetivo del trabajo
- Actualidad de la publicación (preferencia por estudios de los últimos 10-15 años).
- Rigor científico y procedencia de fuentes confiables (revistas, editoriales académicas, instituciones reconocidas.)
- Acceso al texto completo para el análisis detallado.

La selección de estudios se llevó a cabo utilizando combinaciones de palabras clave como: *"microbioma oral"*, *"salud bucal"*, *"disbiosis oral"*, *"oral microbiome"*, *"enfermedad periodontal"* entre otras, en función del tema específico tratado en cada apartado del trabajo.

Distribución del uso de fuentes por secciones

- **Introducción:** se utilizaron principalmente artículos académicos y recursos divulgativos de universidades tales como Universidad Europea, Universidad de Zaragoza entre otras, así como editoriales científicas de alto impacto como Nature , con el fin de contextualizar y definir la microbiota oral, su origen y evolución histórica. Bases de datos como sciELO, ScienceDirect y Elsevier, se

usaron para analizar la relación entre la microbiota oral y enfermedades sistémicas, los diferentes tipos de microorganismos implicados y los avances metodológicos en el estudio del microbioma oral. También se han incluido datos de plataformas como Nutribiótica y publicaciones clínicas para apoyar los argumentos discutidos.

- **Desarrollo y análisis (resultados y discusión):** uso de estudios seleccionados desde bases de datos como pubmed, SciElo, ScienceDirect y Elsevier.

Una vez recopilada toda la información relevante, se procedió a sus análisis mediante lectura crítica, elaboración de resúmenes y estructuración coherente de los contenidos. El objetivo fue garantizar un enfoque claro, preciso y riguroso sobre el papel del microbioma oral en la salud general del ser humano.

5. RESULTADOS

5.1 *Porphyromonas Gingivalis*, en la patogénesis y agravamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Artículo 1: Asociación entre bacterias orales y enfermedad de Alzheimer: una revisión sistemática y un metanálisis. Liu, Daspher y Zhao. Pubmed.

Liu, Dashper y Zhao (2023) realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de 16 estudios clínicos que evaluaban la relación entre bacterias orales y la enfermedad de Alzheimer. Los resultados mostraron que la presencia de bacterias orales en el tejido cerebral se asoció con un riesgo significativamente mayor de desarrollar Alzheimer, con una razón de probabilidades (OR) de 10,68 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 4,48–25,43; $p < 0,00001$; $I^2 = 0$ %). Esto significa que las personas en cuyos tejidos cerebrales se detectaron bacterias orales tenían aproximadamente diez veces más probabilidades de padecer la enfermedad, siendo un valor de OR muy elevado (siendo 1 el valor de referencia). El intervalo de confianza del 95 % respalda unos resultados seguros. Además, la detección específica de *Porphyromonas gingivalis* también se relacionó con un aumento del riesgo de Alzheimer (OR = 6,84; IC del 95 %: 2,70–17,31; $p < 0,0001$; $I^2 = 0$ %), lo que refuerza la hipótesis de su papel como posible factor contribuyente en la enfermedad de Alzheimer.

-Artículo 2: *La bacteriemia por Porphyromonas gingivalis aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a través de la vía de transcitosis mediada por Mfsd2a/Caveolina-1.* Lei et al. *Pumbed.*

Lei et al (2023) demostraron en un experimento con ratones que *Porphyromonas gingivalis* es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), aumentando su permeabilidad mediante la vía de transcitosis mediada por la caveolina-1 (Cav-1) y reduciendo la expresión del transportador Mfsd2a. La infección provocó una mayor infiltración de azul de Evans, un marcador para evaluar la permeabilidad vascular y la integridad de los vasos sanguíneos, y albúmina en el tejido cerebral, así como un aumento de vesículas caveolares. También se observó que la gingipaína (enzima que degrada proteínas e invade tejidos) de *P. gingivalis* se une a Cav-1, lo que sugiere un mecanismo que facilita la interrupción de la BHE

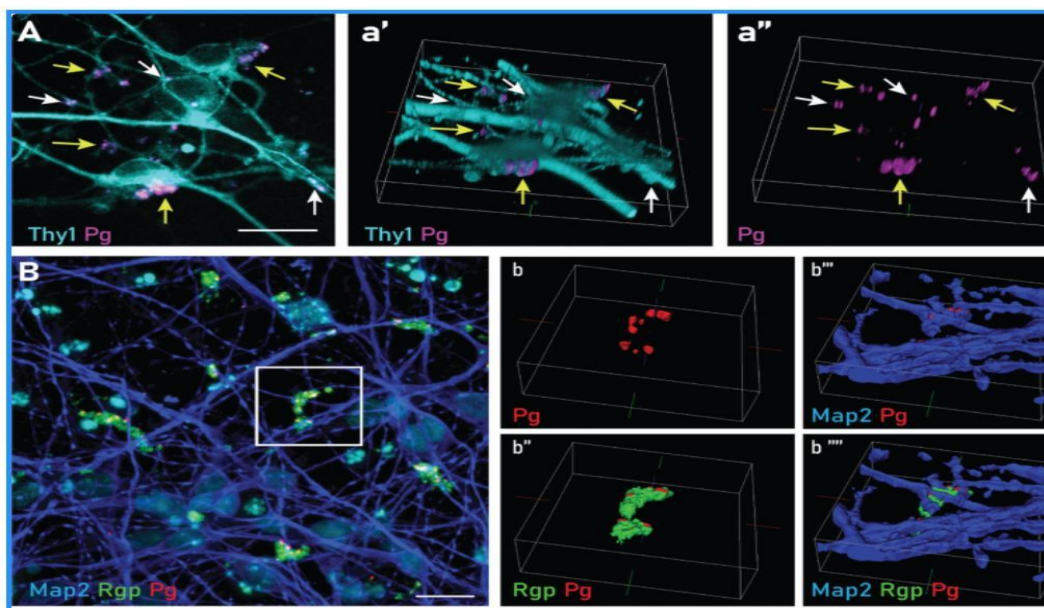


Ilustración 18: A) Proyección máxima de una pila de imágenes confocales de neuronas infectadas por *P. gingivalis* (magenta) teñidas para la proteína específica de membrana B) Proyección máxima de inmunofluorescencia de pila de imágenes confocales teñida para Rgp (verde). (—Alzheimer’s Disease-Like Neurodegeneration,|| s. f.)

5.2 Colonización microbiana oral en la etapa neonatal.

Artículo 1: *Transmisión de la microbiota de madre a hijo y desarrollo de la microbiota infantil en múltiples sitios del cuerpo. Bogaert et al 2023. UMC Utrecht*

El análisis de la microbiota en 120 parejas madre-hijo durante el primer mes de vida reveló que, en promedio, el 58,5% de la composición microbiana infantil se atribuye a la transmisión materna según el estudio de Bogaert et al, (2023). Esto subraya el papel fundamental de la madre en la colonización microbiana de diversos nichos corporales del recién nacido. Además, se observó que el tipo de parto influye significativamente en este proceso: el parto vaginal facilita una colonización más rica y diversa en comparación con el parto producido por cesárea.

Artículo 2: *Factores natales que influyen en la diversidad del microbioma oral del recién nacido. Kim et al 2024. Pubmed.*

El estudio realizado por Kim et al, (2024) se centró en la toma de muestras de 6 nichos maternos y cuatro neonatales, incluyendo el cuello uterino de la madre y 3 cavidades del recién nacido, oral, gástrica y bronquial. Se emplearon métodos de cultivo y secuenciación del gen 16S r RNA para identificar los géneros bacterianos presentes

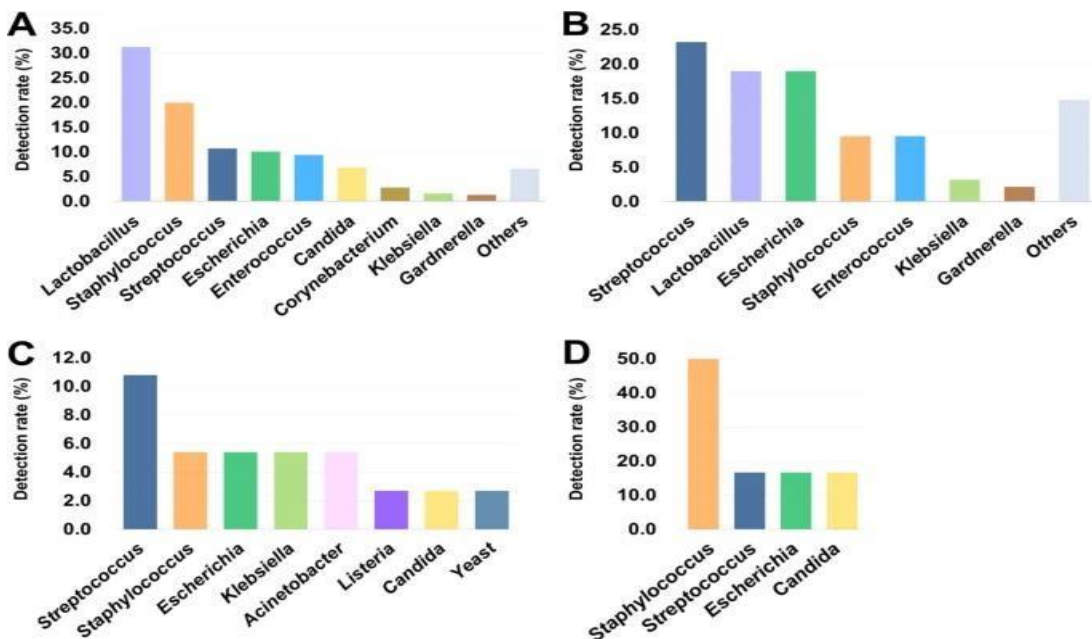


Ilustración 19: Composición microbiana a nivel de género de los cultivos de muestra de madres y recién nacidos. (a) muestras cervicales maternas, (b) muestras gástricas neonatales, (c) muestras bronquiales neonatales y (d) muestra orales neonatales.

Los resultados indicaron que la microbiota gástrica del recién nacido fue la más similar a la microbiota cervical materna, seguida de la oral y bronquial. Se identificaron géneros comunes en todos los sitios, principalmente: *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*.

Bacteria	Porcentaje	Localización
<i>Lactobacillus</i>	31,2%	Cuello uterino materno
<i>Staphylococcus</i>	50%	Cavidad oral neonato
<i>Streptococcus</i>	23,2%	Sistema gástrico y bronquial.

5.3 Impacto de factores externos sobre la microbiota oral y su influencia en la salud.

Artículo 1: *Los antibióticos sistémicos aumentan la patogenicidad de la microbiota y la pérdida ósea oral. Yuan et al 2023. Pubmed.*

Yuan et al., 2023 en este estudio experimental, administraron a ratones agua potable que contenía una combinación de antibióticos con el objetivo de analizar como el uso prologando de éstos fármacos afecta a la microbiota oral y contribuye a la pérdida ósea bucal. Los resultados mostraron que el tratamiento antibiótico provocó una disbiosis intestinal significativa, la cual se relacionó con una alteración de la microbiota oral y una agravación de la periodontitis. A nivel inmunológico se observó un aumento en la expresión de citosinas asociadas a las células Th17, que promueven respuestas inflamatorias frente a patógenos. Posteriormente se realizó un trasplante de microbiota fecal utilizando heces de ratones sanos, lo que permitió restaurar tanto la microbiota intestinal como la oral, además de reducir los niveles de citocinas pro inflamatoria y mejorar los parámetros periodontales.

Artículo 2: *El tabaquismo induce disbiosis del microbioma salival y se correlaciona con biomarcadores lipídicos. Mohammed et al 2024.BMC part of springer nature.*

En el estudio llevado a cabo por Mohammed et al. (2024), se analizaron muestras de saliva de un total de 300 individuos, sin restricciones en cuanto a edad y estado de salud. De estas, 200 correspondían a fumadores, entre los cuales se identificaron subgrupos: 17 eran diabéticos, 46 presentaban hipercolesterolemia y 24 hipertensión arterial. Los fumadores mostraron niveles significativamente más alto de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como niveles más bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), en comparación con los no fumadores. Las 100 muestras restantes pertenecían a sujetos no fumadores.

Las muestras salivales fueron recolectadas en tubos estériles y conservadas por congelación para su posterior análisis. La caracterización de la microbiota se realizó mediante secuenciación metagenómica del gen ARN r 16 S.

Los resultados revelaron que los fumadores presentaban una microbiota oral dominada por bacterias anaeróbicas, asociadas con una disbiosis microbiana, probablemente inducida por la introducción constante de toxinas a través del humo del tabaco. Por el contrario, los no fumadores mostraban una microbiota predominantemente aerobia. Además, en los sujetos fumadores se observó una correlación positiva significativa entre ciertas bacterias y los niveles de LDL, así como una correlación negativa con los niveles de HDL.

En cuanto a la composición microbiana, se observó una reducción significativa en los niveles de los filos *Proteobacteria*, *Fusobacteria* y *Bacterodiota* en fumadores. Asimismo, el filo *Actinobacteriota* no fue detectado en las muestras de no fumadores con una abundancia relativa superior al 10% destacando un cambio significativo en este grupo bacteriano.

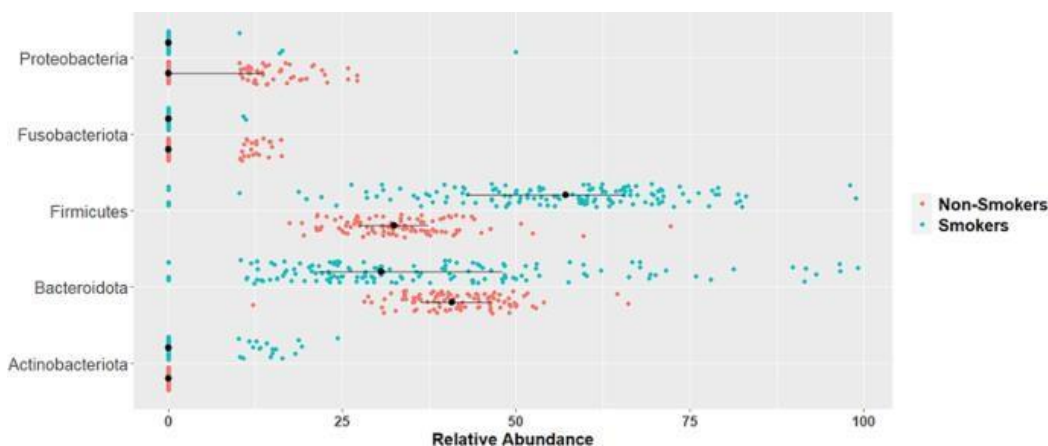


Ilustración 20: Visualización de los filos significativos entre fumadores y no fumadores. Se realizó la prueba de Wilcoxon con un valor $p < 0,05$.

Artículo 3: *La influencia de la dieta, la saliva y el historial dental en el microbioma bucal de adultos australianos sanos y sin caries. Nath et al 2025. Pubmed.*

(Nath et al., 2025) evaluaron la relación entre la dieta, la calidad de la saliva y composición del microbioma oral en 93 adultos sanos candidatos a donantes para trasplante de microbioma oral. Los resultados mostraron que una mayor ingesta de carbohidratos y azúcares se asoció con un aumento significativo en la abundancia del género *Streptococcus*, bacteria implicada en las caries dentales. Además, los participantes con menor consumo de agua presentaron niveles más altos de *Streptococcus* cuando tenían dietas ricas en carbohidratos y azúcares.

El análisis evidenció que la ingesta elevada de azúcar también estuvo vinculada a un pH salival más ácido, efecto que fue mediado significativamente por la abundancia de *Streptococcus*. La diversidad alfa (riqueza y variedad de especies) del microbioma oral se redujo en quienes consumían más carbohidratos y azúcares, y los factores dietéticos y salivales explicaron entre el 11,45% y 12,52% de la variabilidad en la composición microbiana.

Estos resultados sugieren que una dieta alta en azúcares favorece una microbiota oral menos diversa y con mayor presencia de bacterias acidogénicas, como *Streptococcus*, que contribuyen a la acidificación del entorno oral y aumentan el riesgo de caries.

5.4 Microbiota oral como factor contribuyente en la fisiopatología cardiovascular

Artículo 1: *La diversidad del microbioma oral se asocia con el grosor de la íntima-media carotídea en sujetos varones de mediana edad. Akhi et al 2025. Pubmed.*

Akhi et al., 2025 realizaron estudios en una cohorte de 869 personas nacidas en Finlandia en 1966. A los sujetos se le realizó un examen de salud que incluyó la medición del grosor de la íntima-media carotídea (CIMT) un marcador temprano de aterosclerosis, enfermedad que causa estrechamiento y endurecimiento de las paredes arteriales, mediante la acumulación de sustancias como el colesterol, y un análisis de la microbiota oral mediante el gen 16S rRNA para identificar y cuantificar las bacterias presentes. Los resultados obtenidos mostraron que la diversidad y composición de la microbiota oral se relacionan con factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo, periodontitis, control glucémico y la inflamación leve. En hombres se encontró una asociación significativa entre la diversidad bacteriana y el CIMT, mientras que en las mujeres no se observó esta relación. Ciertos géneros bacterianos como *Prevotella*, *Megasphaera* y *Veinolla*, se asociaron con un mayor grosor arterial mientras que otros géneros como *Fusobacterium* y *Neisseria*, mostraron asociación inversa.

Además los hombres con mayor CIMT presentaron niveles más bajos de inmunoglobulina A total y anticuerpos, sugiriendo que la respuesta inmune también juega un papel en esta relación.

Artículo 2: *La microbiota oral, los metabolitos microbianos y los mecanismos inmunoinflamatorios en las enfermedades cardiovasculares. Wang, Kaplan, Burk & Qi, 2024. Pubmed.*

Wang, Kaplan, Burk, & Qi, 2024 demostraron una relación significativa entre la microbiota oral disbiótica y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares a través de mecanismos inflamatorios. Se ha observado especies bacterianas orales como *Porphyromonas gingivalis* o *Fusobacterium nucleatum* están asociadas con un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias, tales como IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α . Estas moléculas median la inflamación sistémica y favorecen el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. Estudios realizados en modelos animales han evidenciado que la infección con *P. gingivalis* induce a la acumulación de macrófagos y la expresión de

mediadores inflamatorios como CD40, IFN- γ , IL-1 β y TNF- α en las placas ateroscleróticas lo cual se reduce en animales inmunodeficientes. A nivel molecular, se ha documentado la activación de vías inflamatorias clave como NF- κ B, MMP-9 y BMAL1, que intensifican las repuestas inflamatorias mediante las especies reactivas de oxígeno (ROS). En conjunto estos hallazgos refuerzan que la disbiosis oral, al alterar el equilibrio inmunológico local y sistémico, puede actuar como un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, especialmente la aterosclerosis.

Artículo 3: *Relación entre la disbiosis de la microbiota oral y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Hernández-Ruiz et al 2022. Pubmed.*

Hernández-Ruiz et al. (2022) realizaron una serie de estudios en los que la periodontitis promueve una respuesta inflamatoria sistémica que se ha vinculado con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Los mecanismos implicados incluyen la translocación de bacterias periodontos patógenos y sus productos, como el lipopolisacárido (LPS), al torrente sanguíneo lo que activa a citocinas proinflamatorias. Además se ha identificado la presencia de patógenos como *P. gingivalis* en placas ateromatosas, así como su participación en la oxidación de LDL y activación del inflamoma, contribuyendo directamente al daño endotelial y a la formación de placa aterogénica. LPS se une a lipoproteínas, disminuyendo la concentración y función de HDL, y promoviendo la expresión de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva. Todo ellos posiciona la periodontitis como un factor de riesgo independiente en las patogénesis de las enfermedades cardiovasculares.

6. DISCUSIÓN

Los resultados de los estudios destacan dos momentos clave en la evolución de la microbiota oral y su impacto en la salud. En primer lugar, la configuración inicial del microbioma neonatal está fuertemente influida por el entorno materno, pues factores como el tipo de parto (vaginal o cesárea), el contacto piel con piel y la lactancia determinan la composición microbiana desde el nacimiento. Por ejemplo neonatos nacidos por cesárea muestran menor diversidad y una predominancia de *Staphylococcus* en la cavidad oral, mientras, que los del parto vaginal adquieren más *Lactobacillus* y *Streptococcus*, bacterias asociadas a beneficios y metabólicos.

En segundo lugar, aunque esta base microbiana inicial es esencial, la microbiota oral puede experimentar disbiosis a lo largo de la vida, lo que podría favorecer el desarrollo de enfermedades crónicas. En particular, se ha observado que un desequilibrio microbiano está asociado con mecanismos inflamatorios y alteraciones de la barrera hematoencefálica, permitiendo la llegada al cerebro de toxinas producidas por *Fusobacterium nucleatum*, lo que refuerza la hipótesis de que la salud oral influye en la neurodegeneración. Estudios en modelos animales han demostrado que la infección oral por esta bacteria eleva los marcadores neurodegenerativos y altera el comportamiento cognitivo. Mantener una adecuada higiene oral y prevenir la periodontitis se plantean como medidas potencialmente eficaces para reducir el riesgo de patologías neurodegenerativas, como sugiere Lei et al 2023.

Kim et al (2024) sugieren la existencia de rutas de colonización alternativas, como la leche materna, que pueden compensar la falta de exposición a la microbiota vaginal o fecal en partos por cesárea. Estos hallazgos refuerzan la idea de que el establecimiento temprano de una microbiota oral equilibrada puede tener implicaciones en la salud futura del individuo, y que intervenciones como la lactancia materna o incluso la microbiota materna dirigida podrían representar estrategias útiles para favorecer una colonización adecuada en los neonatos nacidos por cesárea.

La composición de la microbiota oral no es estática, sino que puede verse afectada por diversos factores externos que alteran su equilibrio y funcionalidad. Entre los principales elementos analizados en la literatura reciente se encuentran el uso de antibióticos, el tabaquismo y una dieta rica en azúcares y carbohidratos. Estos factores, al modificar la estructura microbiana oral, pueden desempeñar un papel determinante en el desarrollo de enfermedades bucales como la periodontitis y la caries dental.

En el estudio experimental de Yuan et al. (2023), se observó que el tratamiento prolongado con antibióticos en ratones generó una disbiosis intestinal que también afectó a la microbiota oral, agravando la inflamación periodontal. La administración de antibióticos estuvo asociada a un aumento de citocinas proinflamatorias vinculadas a las células Th17, lo que sugiere un mecanismo inmunológico compartido entre el intestino y la cavidad oral. La restauración de la microbiota mediante trasplante fecal permitió revertir parcialmente tanto la disbiosis como la inflamación, lo que apoya la hipótesis de una conexión funcional entre los ecosistemas microbianos intestinal y oral.

El tabaquismo representa otro factor externo con efectos significativos sobre la microbiota oral. Según Mohammed et al. (2024), los individuos fumadores presentaron una comunidad microbiana menos diversa y dominada por bacterias anaerobias, en contraste con los no fumadores, cuya microbiota fue mayoritariamente aerobia. Además, se identificaron correlaciones entre ciertos grupos bacterianos y parámetros bioquímicos como los niveles de lipoproteínas (LDL y HDL), lo que sugiere posibles vínculos entre la disbiosis oral inducida por el tabaco y factores de riesgo cardiovascular. A nivel taxonómico, los fumadores mostraron una reducción significativa en los filos *Proteobacteria*, *Fusobacteria* y *Bacteroidota*, así como un incremento de *Actinobacteriota*, lo cual evidencia una alteración estructural profunda en la comunidad bacteriana oral.

Por último, la dieta constituye un determinante clave en la configuración de la microbiota oral. En el estudio realizado por Nath et al. (2025), se evidenció que una elevada ingesta de azúcares y carbohidratos se asoció con una menor diversidad microbiana y un aumento significativo del género *Streptococcus*, reconocido por su papel en la etiología de la caries dental. Asimismo, se observó que el consumo de azúcar contribuyó a una disminución del pH salival, lo que favorece un entorno ácido propicio para el crecimiento de bacterias acidogénicas. Estos cambios fueron más pronunciados en sujetos con bajo consumo de agua, lo que sugiere que la hidratación también podría modular el equilibrio del ecosistema oral.

En conjunto, la evidencia disponible destaca que la microbiota oral es altamente sensible a factores externos que pueden inducir estados de disbiosis. Estos desequilibrios no solo comprometen la salud bucal, sino que también podrían tener implicaciones a nivel sistémico. Además se confirma una estrecha relación entre la microbiota oral y el riesgo de enfermedades cardiovasculares. El estudio de Akhi et al (2025) muestra que una menor diversidad microbiana oral se asocia con mayor grosor arterial, especialmente en hombres, lo que indica un posible vínculo entre salud oral y aterosclerosis temprana. Wang et al (2024) aportan evidencia de que bacterias orales como *P. gingivalis* y *F. nucleatum* promueven inflamación sistémica mediante citocinas y vías como NF- κ B, contribuyendo al desarrollo de placas ateroscleróticas.

Por su parte, Hernández-Ruiz et al (2022) destacan que la periodontitis favorece la translocación de bacterias y toxinas como LPS a la sangre, alterando el metabolismo

lipídico y aumentando marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, lo que agrava el riesgo cardiovascular. En conjunto, estos hallazgos refuerzan la idea de que una mala salud oral no solo afecta a la cavidad bucal, sino que puede tener consecuencias sistémicas importantes, especialmente en la aparición y progresión de enfermedades cardiovasculares.

7. CONCLUSIONES.

Los hallazgos obtenidos muestran que la microbiota oral tiene un papel clave no solo en la salud oral, sino también en la salud general del organismo, siendo determinante en enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer. Específicamente, la aparición de *Porphyromonas gingivalis* en el tejido cerebral y su habilidad para traspasar la barrera hematoencefálica indican una posible relación con procesos neurodegenerativos, lo que destaca la importancia de mantener una adecuada higiene oral desde la infancia. Y en patologías cardiovasculares, donde la disbiosis oral y la inflamación sistémica contribuyen a la aterogénesis.

Asimismo, destaca que la colonización microbiana durante la etapa neonatal está influenciada en gran medida por el entorno de su progenitora, especialmente por el tipo de parto, ya que el parto vaginal promueve una microbiota más variada y beneficiosa en comparación por los partos realizados a través de cesárea. La primera colonización es de vital importancia porque puede generar efectos permanentes en la salud del individuo.

Además varios factores externos como el consumo prologado de antibióticos, el tabaco y una alimentación rica en azúcares e hidratos de carbono afectan de manera adversa a la composición de la cavidad oral. Estos factores favorecen un estado de disbiosis que se manifiesta por una disminución en la diversidad bacteriana y un aumento de microorganismos patógenos, lo que ayuda al desarrollo de afecciones como la periodontitis, la caries dental y enfermedades en el sistema nervioso y cardiovascular. De la misma manera, se respaldó el hecho de una conexión entre microbiota oral e intestinal, lo que sugiere que un desequilibrio en uno de estos ecosistemas pueden influir en el otro. Finalmente, se resalta la capacidad de la microbiota oral como un reflejo del estado de salud general del organismo, lo que convierte su análisis y conservación en una herramienta fundamental para la prevención de diversas enfermedades, tanto locales como sistémicas.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Universidad Europea, s. f. *¿Qué es la microbiota oral? | Blog UE.* (s. f.). Recuperado 30 de abril de 2025, de <https://universidadeuropea.com/blog/que-es-microbiota-oral/>).
2. Arweiler & Netuschil, 2016. (Arweiler, N. B., & Netuschil, L. (2016). The Oral Microbiota. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 902, 45-60. https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4_4).
3. (Full article: *The interplay between oral microbiota, gut microbiota and systematic diseases.* (s. f.). Recuperado 30 de abril de 2025).
4. Cruz Quintana, Díaz Sjostrom, Arias Socarrás & Mazón Baldeón, 2017. (Cruz Quintana, S. M., Díaz Sjostrom, P., Arias Socarrás, D., & Mazón Baldeón, G. M. (2017). Microbiota de los ecosistemas de la cavidad bucal. *Revista Cubana de Estomatología*, 54(1), 84-99. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75072017000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es).
5. Galiana, 2024. (Galiana, C. (2024, febrero 14). *Paleodieta y Microbiota Oral: LA COMBINACIÓN QUE TRANSFORMÓ LA SALUD BUCAL.* *Blog de Odontología*).
6. PabloMalo, 2023. (PabloMalo. (2023, enero 10). *El cambio en la dieta, factor clave en la evolución del microbioma oral.* iSanidad.).
7. Huttenhower et al., 2012. (Huttenhower, C., Gevers, D., Knight, R., Abubucker, S., Badger, J. H., Chinwalla, A. T., Creasy, H. H., Earl, A. M., FitzGerald, M. G., Fulton, R. S., Giglio, M. G., Hallsworth-Pepin, K., Lobos, E. A., Madupu, R., Magrini, V., Martin, J. C., Mitreva, M., Muzny, D. M., Sodergren, E. J., ... The Human Microbiome Project Consortium. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 486(7402), 207-214. <https://doi.org/10.1038/nature11234>.)
8. Cruz Quintana et al., 2017. (Cruz Quintana, S. M., Díaz Sjostrom, P., Arias Socarrás, D., & Mazón Baldeón, G. M. (2017). Microbiota de los ecosistemas de la cavidad bucal. *Revista Cubana de Estomatología*, 54(1), 84-99.

9. Ahariz, Loeb & Courtois, 2010. (Ahariz, M., Loeb, I., & Courtois, P. (2010). [Oral candidiasis and dentures]. *Revue De Stomatologie Et De Chirurgie Maxillo-Faciale*, 111(2),74-78. <https://doi.org/10.1016/j.stomax.2009.10.007>).
10. Albitre & Cepero, s.f. (Albitre, I. P., & Cepero, M. P. G. (s. f.). *RELACIÓN DE LOS PROTOZOOS CON LAS POBLACIONES MICROBIANAS EN EL MEDIOAMBIENTE Y EN EL INTESTINO. REVISIÓN NARRATIVA.*).
11. Devera, Blanco, Amaya, Rojas, & Torrealba, 2010. (Devera, R., Blanco, Y., Amaya, I., Rojas, M., & Torrealba, M. (2010). Protozoarios en cavidad bucal de escolares de Ciudad Bolívar, estado Bolívar, Venezuela. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*,30(2),109-113.
12. Pardi 2002. (Pardi, G. (2002). Trichomonas tenax: Protozooario Flagelado de la Cavidad Bucal. Consideraciones Generales. *Acta Odontológica Venezolana*, 40(1),47-55.
13. Nutribiótica 2024. *Microbiota oral: ¿qué provoca en la boca? - Nutribiótica*. (2024, abril 22). <https://nutribiotica.es/microbiota-y-disbiosis/microbiota-oral/>).
14. Ojeda-Garcés, Oviedo-García, & Salas, 2013. (Ojeda-Garcés, J. C., Oviedo-García, E., & Salas, L. A. (2013). Streptococcus mutans y caries dental. *CES Odontología*, 26(1), 44-56.

15. Cruz Choappa, R., & Vieille Oyarzo, P. (2018). Diagnóstico histológico de actinomicosis. *Revista Argentina de Microbiología*, 50(1), 108-110. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2017.05.005>.
16. Macía, Nájera, Guerra, Gutiérrez-Jiménez, Peña, & Acero, 2011. (Macía, G., Nájera, F., Guerra, A. B., Gutiérrez-Jiménez, A., Peña, G. de la, & Acero, J. (2011). Actinomicosis cervicofacial tras cirugía ortognática: A propósito de un caso. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 33(2), 75-78. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1130-05582011000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
17. (Cruz Choappa et al, 2018) (Cruz Choappa, R., & Vieille Oyarzo, P. (2018). Diagnóstico histológico de actinomicosis. *Revista Argentina de Microbiología*, 50(1), 108-110. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2017.05.005>).
18. Hoffmeister B., Ducasse C., González L., Quilodrán S., & Joyas M., 2021. (Hoffmeister B., C., Ducasse C., K., González L., M., Quilodrán S., C., Joyas M., A., Hoffmeister B., C., Ducasse C., K., González L., M., Quilodrán S., C., & Joyas M., A. (2021). Infección pulmonar y torácica por *Fusobacterium nucleatum*. *Andes pediátrica*, 92(1), 93-98. <https://doi.org/10.32641/andespediatr.v92i1.1744>).
19. Villar-Ortega et al., 2022. (Villar-Ortega, P., Expósito-Ruiz, M., Gutiérrez-Soto, M., Ruiz-Cabello Jiménez, M., Navarro-Marí, J. M., & Gutiérrez-Fernández, J. (2022). La asociación entre *Fusobacterium nucleatum* y el cáncer colorrectal: Una revisión sistemática y metaanálisis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 40(5), 224-234. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.01.005>).
20. Ardila Medina, Alzate Vega, & Guzmán Zuluaga, 2013. (Ardila Medina, C. M., Alzate Vega, J., & Guzmán Zuluaga, I. C. (2013). Asociación de *Prevotella intermedia/nigrescens*, bacilos entéricos gram-negativos y parámetros clínicos en periodontitis crónica. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*, 25(3), 165-170. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1699-65852013000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es).

21. (s. f.). *Origen*. Recuperado 4 de mayo de 2025, de <https://www.origen.es/blog-post/prevotella-intermedia/>).
22. Briceño, Pardi, & Perrone, 2008. (Briceño C, E., Pardi C, G., & Perrone C, M. (2008). Genero Veillonella en cavidad bucal, nuevas especies reportadas. *Acta Odontológica Venezolana*, 46(3) ,401-402.http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0001-63652008000300029&lng=es&nrm=iso&tlng=es).
23. Georges, Do, & Seleem, 2022. (Georges, F. M., Do, N. T., & Seleem, D. (2022). Oral dysbiosis and systemic diseases. *Frontiers in Dental Medicine*, 3. <https://doi.org/10.3389/fdmed.2022.995423>).
24. Rodicio & Mendoza, 2004. (Rodicio, M. del R., & Mendoza, M. del C. (2004). Identificación bacteriana mediante secuenciación del ARNr 16S: Fundamento, metodología y aplicaciones en microbiología clínica. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 22(4),238-245.<http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosasmicrobiologia-clinica-28-articulo-identificacion-bacteriana-mediante-secuenciacion-del-13059055>).
25. Cortés-López, Ordóñez-Baquera, & Domínguez-Viveros, 2020. (Cortés-López, N. G., Ordóñez-Baquera, P. L., Domínguez-Viveros, J., Cortés-López, N. G., Ordóñez-Baquera, P. L., & Domínguez-Viveros, J. (2020). Herramientas moleculares utilizadas para el análisis metagenómico. Revisión. *Revista mexicana de ciencias pecuarias*, 11(4), 1150-1173. <https://doi.org/10.22319/rmcp.v11i4.5202>).
26. Larrasa, 2024. Larrasa, por L. (2024, febrero 16). *Estudio de microbioma: 16S rRNA sequencing vs Shotgun Metagenomic Sequencing – Laboratorios Larrasa*. <https://laboratorioslarrasa.com/archivos/3603>.
27. Transcriptómica: Análisis & Definición, s.f. (*Transcriptómica: Análisis & Definición* | StudySmarter. (s. f.). StudySmarter ES. Recuperado 4 de mayo de 2025, de

<https://www.studysmarter.es/resumenes/alimentacion/nutricion-humana/transcriptomica.>

28. Pisano et al., 2023. (Pisano, M., Giordano, F., Sangiovanni, G., Capuano, N., Acerra, A., & D'Ambrosio, F. (2023). The Interaction between the Oral Microbiome and Systemic Diseases: A Narrative Review. *Microbiology Research*, 14(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/microbiolres14040127>).
29. *Modulación de la microbiota – probióticos, prebióticos, simbióticos*. (s. f.). Issuu. Recuperado 5 de mayo de 2025, de https://issuu.com/farmanuario/docs/tendencias_en_medicina_n_57_uruguay/s/12214946).
30. (NutriPharm. (2021, noviembre 2). Microbiota oral y enfermedad— NutriPharm—Atención farmacéutica. *NutriPharm*. <https://www.nutripharmonline.com/microbiota-oral-y-enfermedad/>.) (*Microbiota oral: ¿qué provoca en la boca? - Nutribiótica*. (2024, abril 22). <https://nutribiotica.es/microbiota-y-disbiosis/microbiota-oral/>.)
31. Maier, 2023. (Maier, T. (2023). Oral Microbiome in Health and Disease: Maintaining a Healthy, Balanced Ecosystem and Reversing Dysbiosis. *Microorganisms*, 11(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061453>).
32. Frías, 2023. (Frías, M. (2023, septiembre 7). Microbiota bucal: Importancia y funciones en la salud. *Clínica Dental de Terrassa*. <https://www.clinicadentaldeterrassa.com/noticias/microbiota-bucal/>).
33. Pisano et al., 2023. (Pisano, M., Giordano, F., Sangiovanni, G., Capuano, N., Acerra, A., & D'Ambrosio, F. (2023). The Interaction between the Oral Microbiome and Systemic Diseases: A Narrative Review. *Microbiology Research*, 14(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/microbiolres14040127>).
34. Yassin García et al., 2016. Yassin García, S. A., Alonso Rosado, A., García López, M., García Moreno, M. E., Pérez Gómez, R. M., & Bascones Martínez, A. (2016). Enfermedad periodontal y resultados

adversos del embarazo: Revisión de la literatura. Parte I. Avances en Periodoncia e Implantología Oral, 28(3), 125-136. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1699-65852016000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es.

35. MSDManuales, s.f. https://www.msmanuals.com/es/hogar/infecciones/infecciones-bacterianas-introducci%C3%B3n/introducci%C3%B3n-a-las-bacterias#Clasificaci%C3%B3n-de-las-bacterias_v782378_es.
36. Liu, S., Dashper, S. G., & Zhao, R. (2023). Association Between Oral Bacteria and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 91(1), 129-150. <https://doi.org/10.3233/JAD-220627>.
37. Lei, S., Li, J., Yu, J., Li, F., Pan, Y., Chen, X., Ma, C., Zhao, W., & Tang, X. (2023). Porphyromonas gingivalis bacteremia increases the permeability of the blood-brain barrier via the Mfsd2a/Caveolin-1 mediated transcytosis pathway. *International Journal of Oral Science*, 15(1), 3. <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00215-y>.
38. Bogaert, D., van Beveren, G. J., de Koff, E. M., Lusarreta Parga, P., Balcazar Lopez, C. E., Koppensteiner, L., Clerc, M., Hasrat, R., Arp, K., Chu, M. L. J. N., de Groot, P. C. M., Sanders, E. A. M., van Houten, M. A., & de Steenhuijsen Piters, W. A. A. (2023). Mother-to-infant microbiota transmission and infant microbiota development across multiple body sites. *Cell Host & Microbe*, 31(3), 447-460.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.01.018>.
39. Kim, Y.-H., Lee, T. yang, Kim, H.-Y., Jeong, S. J., Han, J. H., Shin, J. E., Lee, J.-H., & Kang, C.-M. (2024). Natal factors influencing newborn's oral microbiome diversity. *Scientific Reports*, 14(1), 28161. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-78609-7>
40. Yuan, X., Zhou, F., Wang, H., Xu, X., Xu, S., Zhang, C., Zhang, Y., Lu, M., Zhang, Y., Zhou, M., Li, H., Zhang, X., Zhang, T., & Song, J. (2023). Systemic antibiotics increase microbiota pathogenicity and oral bone loss. *International Journal of Oral Science*, 15(1), 4. <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00212-1>
41. Mohammed, L. I., Razali, R., Zakaria, Z. Z., Benslimane, F. M.,

- Cyprian, F., & Al-Asmakh, M. (2024). Smoking induced salivary microbiome dysbiosis and is correlated with lipid biomarkers. *BMC Oral Health*, 24(1), 608. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04340-4>
42. Nath, S., Zilm, P., Jamieson, L., Santiago, P. H. R., Ketagoda, D. H. K., & Weyrich, L. (2025). The influence of diet, saliva, and dental history on the oral microbiome in healthy, caries-free Australian adults. *Scientific Reports*, 15(1), 18755. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-03455-0>.
43. Valdovinos-Díaz, M. A. (2022). Fusobacterium nucleatum en el carcinoma colorrectal: ¿asociación o causalidad? *Revista de Gastroenterología de México*, 87(3), 275-276. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2022.01.005>
44. Li, L., Messas, E., Batista, E. L., Levine, R. A., & Amar, S. (2002). Porphyromonas gingivalis Infection Accelerates the Progression of Atherosclerosis in a Heterozygous Apolipoprotein E-Deficient Murine Model. *Circulation*, 105(7), 861-867. <https://doi.org/10.1161/hc0702.104178>.
45. Akhi, R., Lavrinienko, A., Hakula, M., Tjäderhane, L., Hindström, R., Nissinen, A., Wang, C., Auvinen, J., Kullaa, A. M., Ylöstalo, P., Salo, T., Kaikkonen, K., Koskimäki, J. J., & Hörkkö, S. (2025). Oral microbiome diversity associates with carotid intima media thickness in middle-aged male subjects. *Communications Medicine*, 5(1), 66. <https://doi.org/10.1038/s43856-025-00773-2>.
46. Wang, Z., Kaplan, R. C., Burk, R. D., & Qi, Q. (2024). The Oral Microbiota, Microbial Metabolites, and Immuno-Inflammatory Mechanisms in Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(22), 12337. <https://doi.org/10.3390/ijms252212337>.
47. Hernández-Ruiz, P., González-Pacheco, H., Amezcua-Guerra, L. M., & Aguirre-García, Ma. M. (2022). Relación entre la disbiosis de la microbiota oral y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Archivos de Cardiología de México*, 92(3), 371-

376. <https://doi.org/10.24875/ACM.21000198>.

48. Aleksijević, L. H., Aleksijević, M., Škrlec, I., Šram, M., Šram, M., & Talapko, J. (2022). Porphyromonas gingivalis Virulence Factors and Clinical Significance in Periodontal Disease and Coronary Artery Diseases. *Pathogens*, 11(10), 1173.
49. Sharaf, S., & Hijazi, K. (2023). Modulatory Mechanisms of Pathogenicity in Porphyromonas gingivalis and Other Periodontal Pathobionts. *Microorganisms*, 11(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/microorganisms1>